



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**EL SISTEMA HORMONAL NATRIURÉTICO
CARDIACO COMO DIANA PARA LA TERAPIA
CARDIOVASCULAR**

Autor: Raquel Sanz Sánchez

Tutor: Luís García García

Convocatoria: Junio de 2017

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	3
Receptores de los péptidos natriuréticos.....	5
Funciones de los péptidos natriuréticos	5
Insuficiencia cardiaca.....	6
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca	7
OBJETIVOS	10
METODOLOGÍA	10
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	11
Clínica y diagnóstico de los péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca.	11
Péptidos natriuréticos en el desarrollo de nuevos fármacos	13
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFÍA	18

RESUMEN

Los péptidos natriuréticos, son hormonas que se encuentran en distintos tejidos, principalmente son sintetizadas y almacenadas en los miocitos auriculares y ventriculares. Estos péptidos se unen a receptores específicos localizados en las células endoteliales y fibras musculares lisas activando la guanilato ciclasa. El aumento de los niveles de GMPc media los efectos fisiológicos de estas hormonas, que son: diuresis, natriuresis e inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. De las tres formas que hay de péptidos natriuréticos: ANP, BNP y CNP, el ANP y BNP son los que mayor relevancia clínica presentan tanto en el diagnóstico, pronóstico y terapéutica.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Péptidos natriuréticos

La familia de hormonas natriuréticas cardíacas está constituida fundamentalmente por tres péptidos, ANP, BNP y CNP, que poseen en su estructura un anillo central de 17 aminoácidos con un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína que es esencial para su actividad biológica. Los genes humanos que codifican para el ANP y BNP están localizados en el cromosoma 1 mientras que el que codifica para el CNP está en el cromosoma 4. En las diferentes especies el ANP y CNP están altamente conservados, mientras que el BNP presenta especificidad de especie.¹

Tipos de péptidos natriuréticos

Existen tres tipos de péptidos natriuréticos el ANP, BNP y CNP

- Péptido natriurético atrial (ANP): es sintetizado en las aurículas cardíacas en forma de pre-pro-ANP y se libera en respuesta a la distensión auricular en forma de pro-hormona, el pro-ANP, formada por 126 aminoácidos. Esta pro-hormona se almacena en los cardiomiocitos auriculares en forma de gránulos, escindiéndose durante su secreción en dos moléculas, un extremo amino-terminal (NT-pro-ANP) y el fragmento carboxiterminal denominado ANP, que es el fragmento biológicamente activo. El NT-pro-ANP liberado es degradado en diferentes fragmentos que son activos, con efectos natriuréticos y vasodilatadores.

El principal factor que produce la liberación de ANP es el estiramiento del cardiomiocito de la pared auricular. También estimulan la liberación de ANP los glucocorticoides, citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL- β), las prostaglandinas y la acetilcolina.

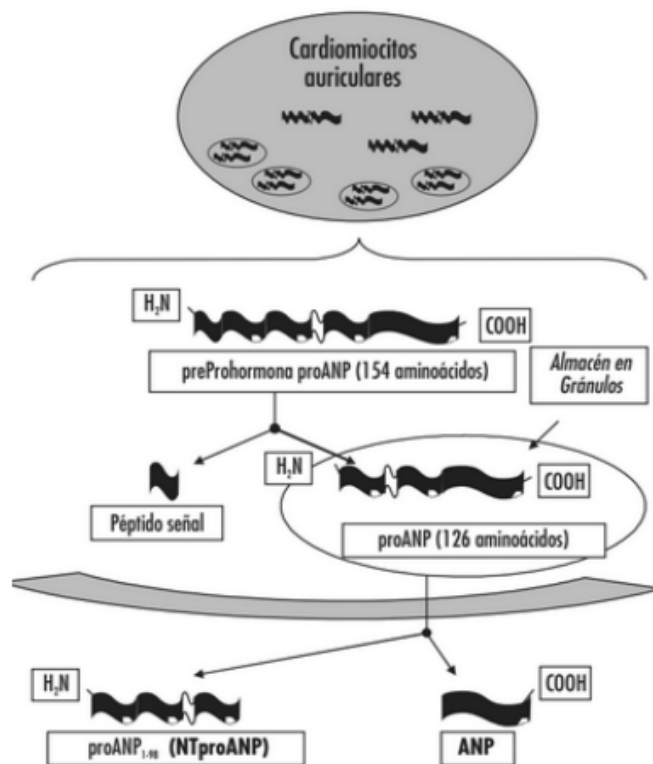


Figura 1. Síntesis y liberación de ANP y NT-pro-ANP²

- Péptido natriurético cerebral (BNP): es una neurohormona polipéptica de 32 aminoácidos, sintetizada principalmente por los cardiomiocitos ventriculares y secretado en respuesta a la expansión del volumen ventricular y a la sobrecarga de presión. A diferencia del pro-ANP, es escasamente almacenado, y en respuesta a un estímulo adecuado no se observa una liberación inmediata, sino que en el citoplasma del cardiomiocito se produce un aumento del mRNA que interviene en su síntesis². Se genera como un precursor, el pre-pro-BNP que se escinde en un péptido, llamado pro-BNP y una péptida señal. A su vez, el pro-BNP se divide en un fragmento amino-terminal que es inactivo, el NT-pro-BNP y el fragmento carboxi-terminal que es biológicamente activo llamado BNP.

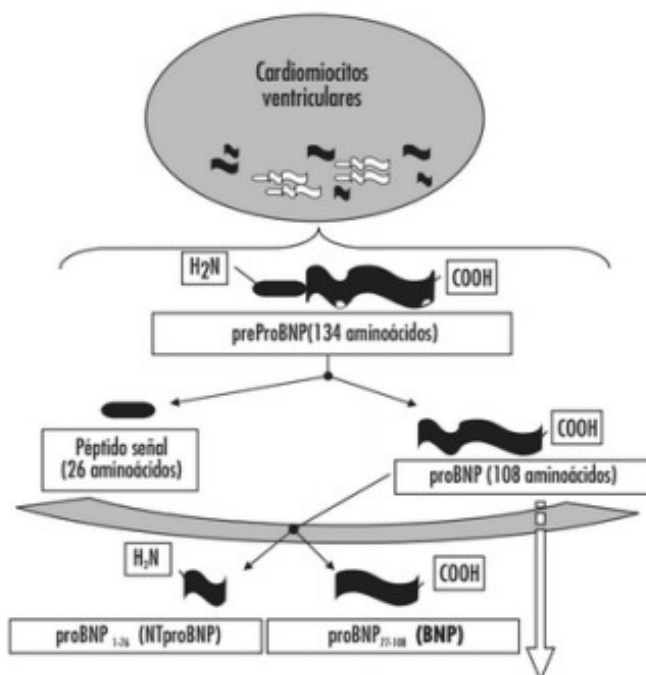


Figura 2. Síntesis y liberación de BNP².

- Péptido natriurético tipo C: se ha logrado identificar in vivo dos tipos de péptido natriurético tipo C, uno con 22 aminoácidos y otro con 53 aminoácidos. El péptido tipo C de 22 aminoácidos está presente en el SNC, hipófisis anterior, riñón, células endoteliales vasculares y el plasma, y más potente que la forma de 53 aminoácidos.

Receptores de los péptidos natriuréticos

Existen diversos receptores reconocidos por los péptidos natriuréticos. Dos de éstos, el tipo A (NPR-A) y el B (NPR-B) son de la familia de los receptores de guanilato ciclasa. El tercer miembro es el tipo C (NPR-C), que está ampliamente distribuido en el endotelio ².

- NPR-A y NPR-B: son estructuralmente semejantes. El NPR-A se une tanto al ANP como al BNP, con preferencia por el ANP. El CNP es el ligando natural para el NPR-B³. El ANP y BNP actúan uniéndose a NPR-A de la superficie celular, localizada en las células endoteliales y fibras musculares lisas. Estos receptores están formados por un dominio extracelular que une al ligando, un dominio transmembrana en conformación de α -hélice y otro dominio extracelular, que posee un dominio de unión con actividad guanilato ciclasa, bisagra y de homología de quinasas. Éste último se encuentra fosforilado permitiendo y a su vez reprimiendo la actividad enzimática de modo, que esté controlada.

La unión de los péptidos al receptor, va a provocar la activación de la actividad guanilato ciclasa, presente en el dominio citosólico, que cicla la molécula de GTP para dar GMPc. Esta molécula actúa como segundo mensajero para dar la activación de la proteína quinasa (PKC), que lleva a cabo una serie de fosforilaciones dando lugar a las funciones fisiológicas de estas hormonas.

- NPR-C: se relaciona con la degradación de los péptidos natriuréticos. Se unen a este receptor lo que ocasiona la internalización del péptido dentro de la célula y su degradación enzimática, tras lo cual el receptor vuelve a la superficie de la célula. El BNP tiene menor afinidad que el ANP por los receptores tipo C, por lo que es más estable y tiene una mayor vida media, por otro lado la eliminación de los péptidos inactivos es mucho más lenta que la de las hormonas activas, por lo tanto sus concentraciones en plasma son mayores³.

Los péptidos natriuréticos circulantes también se inactivan por la acción de la endopeptidasa neutra presente en las células tubulares renales y las células vasculares.

Funciones de los péptidos natriuréticos

- A nivel cardiovascular, reducen la resistencia vascular periférica dando lugar a una disminución de la presión arterial; aumentan la permeabilidad capilar y la vasodilatación, y tienen una acción antiproliferativa sobre el músculo liso vascular, lo que produce un remodelado, proceso al que contribuye también la función antihipertrófica de los péptidos, dando lugar a la reducción del tamaño de las células del endotelio vascular.
- A nivel renal, incrementan la natriuresis, el filtrado glomerular e inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona, dando lugar a la disminución de las cifras tensionales de la pre y la post-carga, ya que la vasodilatación es mixta, arteriolar y venular.

- A nivel de la glándula suprarrenal inhiben la síntesis de aldosterona mediante su acción sobre la zona glomerular de la corteza suprarrenal.
- A nivel del sistema nervioso central, producen la disminución de la secreción de vasopresina a nivel hipotalámico y la disminución del tono simpático a través de efectos inhibitorios sobre la neurotransmisión noradrenérgica².

Todos estos efectos en su conjunto dan lugar a una disminución de la volemia, del retorno venoso y una disminución de la resistencia periférica del árbol arterial.

Los niveles de los NPs pueden aumentar por varios motivos fisiológicos como la edad, ejercicio y posición corporal.

Además, diversas patologías cursan con niveles circulantes de ANP y BNP aumentados, como son el infarto agudo de miocardio, angina de pecho, hipertensión arterial, arritmias e insuficiencia cardiaca. Los estudios sobre este aumento en la secreción de los péptidos natriuréticos han demostrado distintos tipos de respuesta. Una respuesta aguda, basada en el estiramiento del cardiomiocito, y una respuesta crónica que provoca la estimulación y la síntesis de los NPs en las aurículas y ventrículos¹.

En insuficiencia cardiaca hay un aumento en las concentraciones de ANP y BNP proporcional al daño cardiaco. Los niveles de estos péptidos están directamente relacionados con las presiones de llenado e indirectamente con los índices de función ventricular izquierda. Además, en condiciones normales existe una correlación inversa entre las concentraciones de NPs y la estimulación del eje renina-angiotensina-aldosterona(R-A-A). En IC esta correlación es positiva, debido a un mecanismo compensatorio para atenuar la hiperactivación del R-A-A y mantener la homeostasis vascular⁴.

El aumento de los niveles de NPs se considera un factor de riesgo pronóstico de IC. En particular los niveles de BNP y pro-NT-BNP, con marcadores de riesgo cardiovascular y disfunción ventricular izquierda en comparación con los niveles de ANP⁴.

Insuficiencia cardiaca

Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología definen la insuficiencia cardiaca como un síndrome en el que los pacientes presentan:

1. Síntomas de IC: falta de aire en reposo o durante el ejercicio, fatiga y edema de tobillos.
2. Signos típicos de IC: taquicardia, taquipnea, estertores, estertores pulmonares, elevación de la presión yugular venosa, edemas periféricos o hepatomegalia.
3. Evidencias objetivas de una anomalía estructural o funcional del corazón en reposo⁵.

La IC es un grave problema sociosanitario. Su prevalencia aumenta de forma progresiva con la edad. La prevalencia de esta enfermedad sigue aumentando debido al envejecimiento de la población, la mayor prevalencia de los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio y la eficacia de los programas de prevención secundaria en pacientes de alto riesgo. En España la IC es la causa más frecuente de ingreso hospitalario en personas con más de 65 años y la tercera causa de mortalidad cardiovascular, tras la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular⁶.

La New York Heart Association (NYHA) clasifica la IC según los síntomas y la capacidad de ejercicio en cuatro clases funcionales:

- Clase I, incluye pacientes sin limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo.
- Clase II, los que no presentan síntomas en reposo, pero en los que la actividad física normal les causa fatiga, palpitaciones o disnea.
- Clase III, los que presentan una acusada limitación de la actividad física sin fatiga en reposo.
- Clase IV, los que presentan síntomas de IC incluso en reposo, que aumentan con cualquier tipo de actividad física⁵.

El inicio y evolución del gasto cardiaco anterógrado da por resultado una activación general del sistema nervioso simpático y del R-A-A que, en su conjunto mantienen el flujo sanguíneo de los órganos vitales al reducir la precarga del ventrículo izquierdo, estimular la contractibilidad del miocardio y aumentar el tono de las arterias. En las fases agudas estos mecanismos mantienen el gasto cardiaco porque permite que el corazón funcione con volúmenes telediastólicos altos, mientras que la vasoconstricción periférica favorece la redistribución regional del gasto cardiaco hacia el sistema nervioso central, los lechos coronarios y los lechos vasculares renales.

Sin embargo, estos mecanismos compensatorios con el tiempo producen el agravamiento de la enfermedad. La expansión del volumen intravascular incrementa la tensión diastólica y sistólica del miocardio y produce una hipertrofia patológica del ventrículo izquierdo, la vasoconstricción de la arteria periférica y también afecta de manera adversa a la tensión diastólica de la pared ventricular, lo que incrementa la demanda del miocardio de oxígeno.

Por último, los efectores neurohumorales como la noradrenalina y la angiotensina II, se relacionan con la apoptosis del miocito, la expresión anormal del gen del miocardio y cambios patológicos en la matriz extracelular que aumentan la rigidez del ventrículo⁷.

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca

El tratamiento de la IC tiene como objetivo:

- Reducir la mortalidad.
- Aliviar los síntomas y signos, mejorar la calidad de vida, corregir las alteraciones hemodinámicas, eliminar los edemas y la retención de líquidos, aumentar la capacidad de ejercicio y reducir las hospitalizaciones.
- Prevenir o retrasar el deterioro de la función, el desarrollo de daño miocárdico y el remodelado cardiaco.

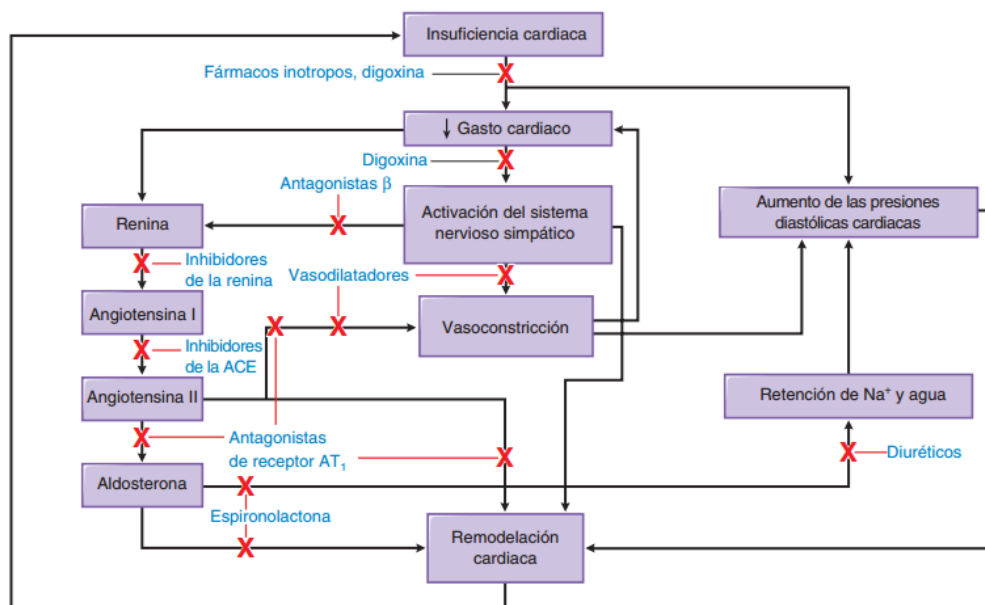


Figura3. Mecanismos fisiopatológicos de la IC y principales sitios de acción de los fármacos ⁷.

- Fármacos inotropos positivos: aumentan la contractibilidad y el volumen minuto cardíaco actuando directamente sobre los miocitos cardíacos
 - Digoxina: se fija de manera específica, saturable y reversible a la superficie extracelular de la subunidad α de la enzima ATPasa dependiente de Na^+/K^+ . Actualmente solo se recomienda su uso en pacientes que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento estándar (β -bloqueante, IECA o un ARAII, un antagonista de aldosterona y un diurético).
- Fármacos simpaticomiméticos: los agonistas de los receptores β_1 y/o β_2 activan la adenilato ciclasa y la proteína-kinasa A dependiente de AMP que fosforila los canales de calcio tipo L y activa su entrada y posterior salida desde el retículo sarcoplásmico. En el corazón ambos efectos incrementan la concentración de calcio intracelular, la contractibilidad y la frecuencia cardíaca.
 - Dopamina: es precursora de noradrenalina, además de un neurotransmisor por sí misma. Sus acciones hemodinámicas son consecuencia de la activación de los receptores dopaminérgicos β_1 , α_2 adrenérgicos y de la liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas. La dopamina es un pobre vasodilatador venoso, por lo que en ocasiones debe asociarse a vasodilatadores venosos (nitroglicerina) o arteriovenosos. La asociación de dopamina con dobutamina o inhibidores de la fosfodiesterasa incrementa el volumen minuto.
 - Dobutamina: estimula preferentemente los receptores β_1 y a dosis altas los β_2 y α_1 . Aumenta la contractibilidad y el volumen minuto cardíaco y disminuye la presión diastólica ventricular sin modificar la frecuencia cardíaca o el flujo sanguíneo renal.
- Fármacos inhibidores de la fosfodiesterasa: inhiben de forma selectiva la fosfodiesterasa tipo II cardíaca que degrada el AMPc en 5'-AMP e incrementa al concentración de AMPc intracelular. Aumentan la contractibilidad cardíaca y volumen minuto cardíaco, producen vasodilatación y disminuye la presión

telediastólica ventricular, la presión capilar pulmonar y las resistencias vasculares periféricas, como consecuencia mejoran los signos de congestión pulmonar, disminuye los signos de hipoperfusión periférica e incrementa la tolerancia al ejercicio.

- Fármacos que aumentan la sensibilidad al calcio de las proteínas contráctiles: En la célula muscular lisa vascular se activan los canales de K^+ sensibles a ATP, lo que se traduce en una vasodilatación arteriovenosa. Se aumenta el volumen minuto cardíaco, se disminuye la presión capilar pulmonar y la presión arterial y mejora la disnea y la fatiga del paciente. Sin embargo, apenas modifica la frecuencia cardíaca. Se usan como tratamiento a corto plazo de la descompensación aguda de la IC crónica grave, como soporte inotrope añadido en situaciones en los que los diuréticos, IECA y digitálicos son insuficientes.
- Fármacos vasodilatadores venosos:
 - Nitratos: activan la guanilato ciclasa y aumentan los niveles de GMPc. A dosis bajas reducen el retorno venoso, el volumen y la presión telediastólica ventricular, así como la presión capilar pulmonar, pero apenas modifican el volumen minuto. El nitroprusiato actúa como vasodilatador venoso como arterial.
Mejora los signos de la congestión pulmonar, y sistémica y disminuyen la tensión de la pared ventricular, las demandas miocárdicas de oxígeno y la isquemia cardíaca. Se usan en la IC aguda asociado a cardiopatía isquémica o edema agudo de pulmón.
- Fármacos vasodilatadores arteriales
 - Bloqueantes de canales de calcio tipo L: Se usan en pacientes con IC sistólica de clase funcional II-III tratados con un IECA, digoxina y un diurético. El amlodipino y felodipino aumentan la tolerancia al ejercicio pero no modifican la supervivencia del paciente.
- Fármacos diuréticos: los diuréticos de asa, tiazidas y ahorradores de potasio producen una pérdida neta de sodio y de agua del organismo actuando directamente sobre el riñón.
 - Diuréticos de asa: el lugar de acción es la porción ascendente del asa de Henle, donde se fijan y bloquean de manera selectiva al co-transportador $Na^+-K^+2Cl^-$ situado en la membrana luminal.
 - Tiazidas: inhiben el cotransportador Na^+-Cl^- de la membrana luminal. Pueden usarse en monoterapia o combinados, bajo monitorización de las concentraciones de sodio, potasio y creatinina. Deben administrarse siempre asociados a un IECA o un ARA-II, a un β -bloqueante y un antagonista de aldosterona, lo que permite reducir la dosis y la hipopotasemia de los diuréticos.
 - Diuréticos ahorradores de potasio: son poco eficaces por lo que solo se usan cuando persiste la hipopotasemia a pesar del tratamiento con IECA (ARA-II).

- Fármacos inhibidores neurohumorales:
 - Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS): producen un bloqueo competitivo de la ECA, que transforma la angiotensina I en angiotensina II. También inhiben el tono simpático y la liberación de vasopresina y aldosterona. Además, inhiben las cininas. Mejoran la función ventricular, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, disminuyen los síntomas y la activación neurohumoral y la mortalidad.
 - Antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA-II): bloquean de forma competitiva las acciones de la angiotensina II mediada por la estimulación de los receptores AT1. En pacientes con IC que no toleran IECA o en los que persisten los síntomas a pesar de tratamiento con IECA y un β -bloqueante, los ARA-II producen una mejora clínica y hemodinámica, reducen el remodelamiento cardíaco.
 - Antagonistas de aldosterona: bloquean el receptor mineralocorticoide impidiendo la acción de la aldosterona que produce aumento de la hipertrofia, fibrosis y disminuye la distensibilidad vascular y además, a nivel renal, aumenta la retención de sodio y agua y depleción de magnesio y potasio, facilitando la aparición de edemas. Se usan en pacientes con IC tratados con IECA(o ARA-II), β -bloqueantes y diuréticos, mejorando la sintomatología y la clase funcional.
 - β bloqueantes: disminuyen la frecuencia cardíaca; inhiben la activación neurohumoral, inhiben la hipertrofia, fibrosis y remodelado ventricular; bloquean la necrosis, apoptosis cardíaca producido por las catecolaminas; inhiben la liberación de Ca^{2+} . Mejoran la sintomatología, calidad de vida, la clase funcional, aumentan el volumen minuto y la tolerancia al ejercicio. Son el tratamiento de elección.

OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre el papel de los péptidos natriuréticos en la insuficiencia cardíaca. Se pretende con ello hacer una recopilación de nuevos fármacos, así como de biomarcadores que sean o puedan ser útiles en la clínica y diagnóstico de esta enfermedad cardiovascular.

METODOLOGÍA

Para cumplir los objetivos de este trabajo, se ha obtenido información de distintas fuentes bibliográficas. Los datos expuestos se han obtenido de artículos científicos extraídos de páginas web como Pubmed Google académico, además para obtener más información se han consultado también tratados y libros relacionados con la insuficiencia cardíaca y los péptidos natriuréticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Clínica y diagnóstico de los péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca.

Muchos estudios han destacado la utilidad de los péptidos natriuréticos como biomarcadores para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca.

Los niveles circulantes de ANP y BNP, y su fragmentos N-terminales, pro-ANP y pro-BNP están elevados en pacientes con insuficiencia cardiaca por el aumento del estrés debido a la sobrecarga de presión y volumen.

Los péptidos se incrementan correlacionando sus niveles con la evolución de las cardiomiopatías según la clasificación funcional I-IV de NYHA. La determinación de estos péptidos es útil para la identificación de pacientes con sospecha de insuficiencia cardiaca que necesitan evaluación ecocardiográfica.

Tanto el ANP como el BNP se correlacionan de forma similar con parámetros hemodinámicos como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero los niveles plasmáticos de BNP discriminan mejor que los de ANP aquellos pacientes con disfunción miocárdica moderada (NYHA I-II) de los que presentan una condición clínica más severa (NYHA III-IV)⁸. Los valores de BNP son mayores en pacientes con ecocardiograma anormales que en pacientes con registros normales, y guardan buena correlación con el espesor de las paredes del ventrículo izquierdo y su volumen⁹, por lo que permite distinguir sujetos sanos de pacientes en diferentes estadios de fallo cardiaco.

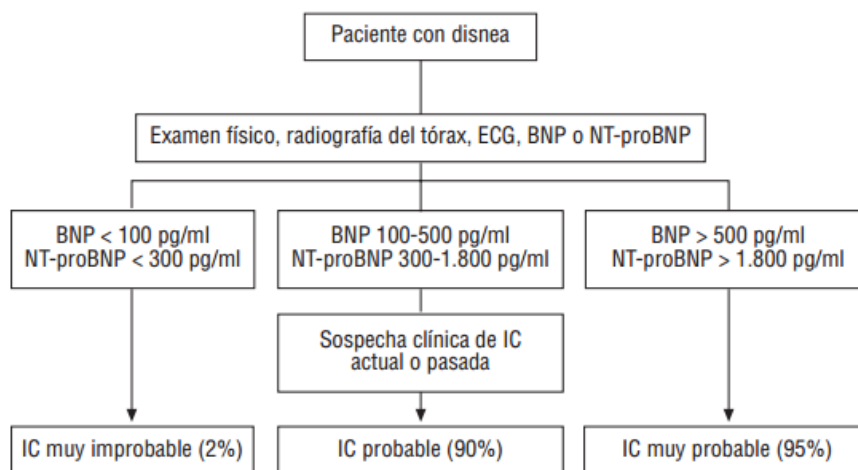


Figura 4. Algoritmo y valores de BNP y NTproBNP recomendados para definir la actitud que se debe seguir ante un pacient que acude con disnea a urgencias hospitalarias¹⁰

Por lo tanto, el BNP, es de utilidad diagnóstica en la valoración de pacientes con disnea aguda. Por lo que en pacientes que acuden a urgencias con un episodio de disnea , se debe

considerar la realización de una historia clínica, examen físico, radiografía de tórax y un electrocardiograma, junto con las pruebas de laboratorio incluido el BNP¹⁰.

Debido a que los valores de BNP se elevan con la edad y pueden estar alterados dependiendo del sexo, comorbilidad y por algunos fármacos, la medida plasmática de BNP no debe ser valorada de forma aislada, sino en el contexto del paciente¹⁰.

Diferenciación de la disnea en IC y por enfermedad pulmonar

Las concentraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos permiten diferenciar entre pacientes que presentan disnea de origen cardiaco de aquellos con disnea por otras causas.

Los pacientes que presentan una exarcebación de EPOC pueden presentar disnea y signos de sobrecarga ventricular derecha. En estos pacientes, las concentraciones de los péptidos están elevadas aunque en menor grado que en las disneas de origen cardiaco, por aumento de la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo. Incluso en pacientes que presentan EPOC e IC las concentraciones de BNP y NT-proBNP son capaces de diferenciar el motivo de la visita a urgencias, siendo las concentraciones de BNP más altas en aquellos pacientes en los que la visita sea por una exarcebación de la IC¹¹.

Valoración de la gravedad y pronóstico de la IC

Diversos estudios demuestran que en la IC, las concentraciones de BNP se elevan con un alto valor predictivo positivo, en la disfunción ventricular izquierda. Este aumento de los niveles plasmáticos permite estratificar el riesgo de IC y reflejan el intento fisiológico de compensar las secuelas fisiopatológicas de la IC al correlacionarse con la gravedad de la patología valorada por las clases funcionales¹².

Berger et al¹³, encontraron que los valores de BNP y NT-pro-BNP, proporcionaban la información pronóstica adicional como marcador de supervivencia independiente. Y concluyeron, que concentraciones elevadas de éstos péptidos pronostican una mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Péptidos natriuréticos en el desarrollo de nuevos fármacos

Existen diferentes opciones para incrementar la actividad de los péptidos natriuréticos con posible utilidad en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca: a) administración de péptidos vasodilatadores, b) administración de péptidos obtenidos por tecnología recombinante y c) inhibición de la endopeptidasa neutra.

Péptidos vasodilatadores

- Ularatida

Es la forma químicamente sintetizada del péptido natriurético humano urodilatina. La urodilatina se sintetiza en humanos mediante el procesamiento alternativo de pro-ANP en las células distales del túbulo renal y participa en la homeostasis del sodio¹⁴. Ularatida causa vasodilatación, diuresis y natriuresis mediante la unión al receptor NPR-A y la activación de GMPC¹⁴.

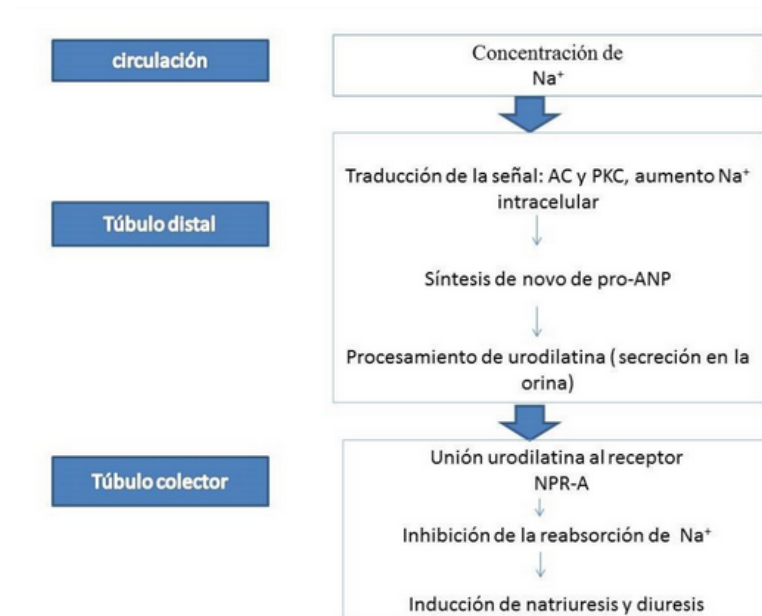


Figura 5. Concentración de sodio como estímulo para la síntesis de urodilatina las células tubulares y la excreción en la orina, mediada por mecanismos de transducción

En los estudios clínicos de fase IIa y IIb (SIRIUS I y SIRIUS II), se produjo la disminución de las presiones de llenado cardiaco, mejora de la disnea y función renal conservada a corto plazo. Debido a los beneficios clínicos y a los resultados observados en estos primeros estudios, Ularatida se encuentra en un ensayo de fase III (TRUE-AHF) para estudiar su eficacia y tratamiento en la insuficiencia cardiaca¹⁵.

- Cenderitida(CD-NP)

Es un péptido quimérico sintetizado a partir del CNP y DNP. CNP proviene de las células endoteliales y activa el NPR-B, resultando predominante en la vasodilatación y el DNP se aísla de la serpiente *Dendroaspis angusticeps* y se une al receptor NPR-A, con efectos similares a los del ANP y BNP. Al fusionar CNP y DNP, se crea un péptido natriurético que actúa como agonista parcial del NPR-A y NPR-B produciendo una disminución de la presión arterial sistólica, diuresis y natriuresis¹⁶.

Cenderitide ha entrado en ensayos clínicos para la preservación de la función del ventrículo izquierdo después de sufrir infarto de miocardio¹⁴. También ha demostrado ser más resistente a la degradación por la endopeptidasa neutra en comparación con ANP, BNP y CNP¹⁴.

Fármacos obtenidos por tecnología recombinante

- Anartida:

Péptido recombinante de ANP de 25 aminoácidos. Produce vasodilatación de la arteriola glomerular aferente y vasoconstricción de la arteriola eferente, aumentando la velocidad de filtración en pacientes con insuficiencia renal aguda y oliguria¹⁷.

En un estudio realizado en humanos, se administró el ANP sintético en 6 pacientes con IC de clase funcional III-IV y en 6 pacientes sin IC. En los pacientes con IC se produjo la reducción de la presión del atrio derecho, reducción de las resistencias vasculares sistémicas, aumento del volumen minuto y estimulación de la natriuresis y diuresis, pero en menor grado que los pacientes sin insuficiencia cardíaca e inhibió tanto el sistema R-A-A como el sistema nervioso simpático¹⁷.

- Nesiritida:

Preparación purificada estéril del péptido N tipo B de 32 aminoácidos humano, que se produce a partir de una cepa de E.coli utilizando tecnología recombinante. Posee acción vasodilatadora, diurética y natriurética. Estos efectos se deben a su unión al receptor NPR-A y en menor medida al NPR-B¹⁸.

El mecanismo de acción principal es la disminución de la presión de llenado del ventrículo izquierdo. En el estudio VMAC¹⁹, se ha demostrado que reduce la presión pulmonar

enclavada y la resistencia vascular pulmonar y que mejora el gasto cardiaco en comparación con la nitroglicerina y el placebo.

Tiene una semivida superior a la de otros vasodilatadores y por lo tanto la hipotensión como efecto adverso del fármaco es más duradera. Se ha expresado preocupación por los efectos adversos del fármaco en la función renal y aumento de la mortalidad a corto plazo²⁰. Por esta razón, se realizó un metanálisis para contrarrestar estos resultados, y se puso de manifiesto que no había un aumento de la creatinina dependiente de dosis en la franja normal y que había un aumento de la mortalidad a los 30 días pero no a los 180²⁰.

En el estudio ASCEND-HF, en el que se combinó nesiritida o placebo con el tratamiento estándar, se observó una mejora de la disnea en el grupo con nesiritida, pero también un riesgo significativo de hipotensión sintomática o asintomática. Sin embargo, no hubo diferencias de mortalidad o función renal entre los dos grupos²¹.

Nesiritida está contraindicado en pacientes con tensión arterial sistólica <90 mmHg, choque cardiogénico, estenosis aórtica grave, miocardiopatía obstructiva, estenosis valvular e insuficiencia hepática o renal grave¹⁷.

El uso de Nesiritida está aprobado con el nombre de Natrecor en Estados Unidos para el manejo con descompensación aguda por insuficiencia cardiaca en adultos con disnea de reposo asociada a IC que por su severidad requiere manejo hospitalario y terapia intravenosa. En España, el medicamento cuenta con un registro de la Secretaria de Salud y su incación es la establecia en EEUU¹⁸.

Inhibidores de vasopeptidasas

La neprilisina es una endopeptidasa neutra enlazada a la membrana que se expresa ampliamente en mamíferos, incluyendo el riñón, pulmón, células endoteliales, células del músculo liso vascular, cardiomiocitos, fibroblastos y el cerebro. Se ha demostrado que degrada varios péptidos vasoactivos incluyendo los péptidos natriuréticos¹⁴.

- Omapatrilato:

Es un inhibidor mixto de la ECA y la neprilisina. Esta inhibición se traduce en un aumento de péptidos vasoactivos y reducción de la vasoconstricción²². Produce una reducción de las presiones de llenado arterial sistólica y diastólica superior a la de otros antihipertensivos (amlodipinino, lisinopril) independientemente de la edad, sexo y raza²².

En el estudio IMPRESS se demostró que en pacientes con IC de clase II-III, el omapatrilato fue más efectivo que lisinopril para mejorar la sintomatología y el objetivo compuesto de reducir la mortalidad y la rehospitalización por IC²³. En el estudio OVERTURE, realizado en pacientes en los que un tercio eran diabéticos, se demostró que el omapatrilato no es superior al enalapril en estos pacientes²⁴. Tanto en el estudio OVERTURE como en el estudio OCTAVE se ha confirmado la aparición de cuadros de angioedema en los pacientes tratados con omapatrilato, lo que ha detenido la comercialización del producto²².

- Sacubitrilo/Valsartán(LCZ696):

Fármaco híbrido, ya que está compuesto por la combinación de sacubitrilo y valsartán. El Sacubitrilo se convierte en un metabolito activo que inhibe la neprilisina, que se encarga de degradar los péptidos natriuréticos, al aumentar sus niveles, se incrementa la generación de GMPc, lo que mejora la relajación miocárdica y reduce la hipertrofia y aumenta los efectos vasodilatadores y diuréticos de los péptidos²⁵. Además, se añade la reducción de los efectos derivados de la activación del R-A-A producido por el antagonismo de los receptores ARA-II producido por valsartán²⁶.

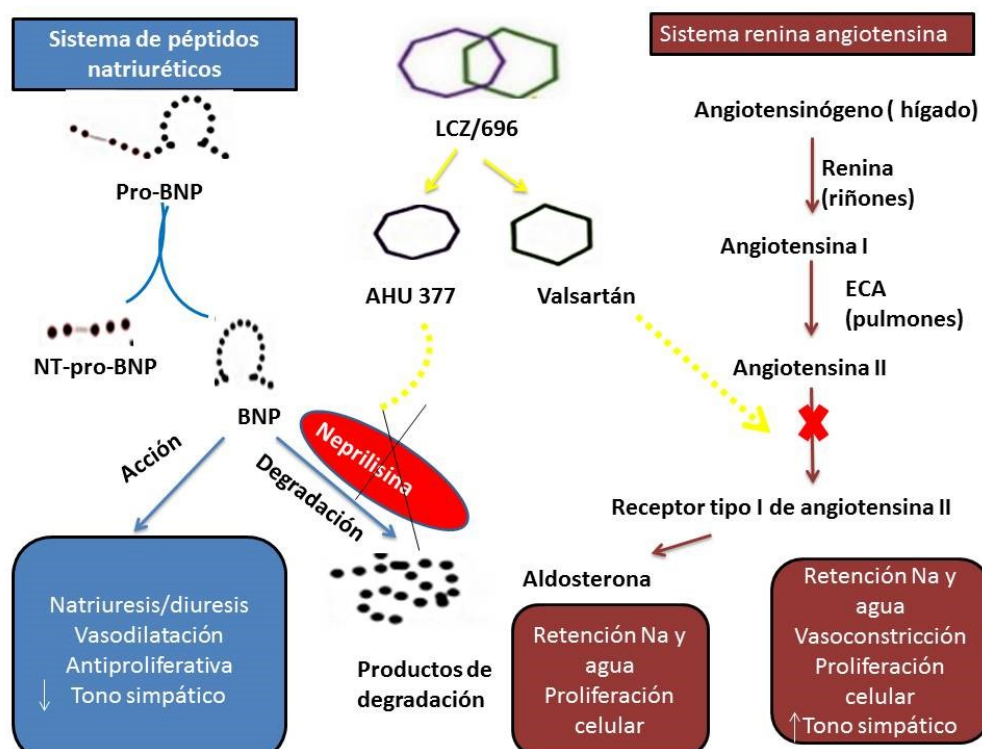


Figura 6. mecanismo de acción del LCZ 696 sobre los sistemas de péptidos natriuréticos y renina angiotensina²⁷.

La estrategia dual de la inhibición de la neprilisina y bloqueo de los receptores de ARA-II en el manejo de pacientes con IC se evaluó en el estudio PARAMOUNT. El estudio se llevó a cabo en pacientes con IC de clase II-III y se asignó aleatoriamente tratamiento con LCZ696 o valsartán durante 36 semanas, el NT-pro-BNP se redujo significativamente a las 12 semanas en el grupo LCZ696 en comparación con el grupo de valsartán. El estudio PARADIGM-HF, se realizó para comparar la eficacia del LCZ66 con enalapril en pacientes con IC de clase II-IV. Los pacientes tratados en este estudio presentaban un 20% más de probabilidades de sobrevivir y un 21% menos de ser hospitalizado. Durante estos estudios no surgieron preocupaciones de seguridad por esta combinación²⁶. Sin embargo, el grupo de pacientes con LCZ696, desarrolló significativamente más casos de hipotensión, lo que planteó la hipotensión como efecto adverso¹⁴.

Estos resultados dieron lugar a la aprobación de la FDA y la EMA, durante el 2015, debido a que ofrecía una mejora significativa en comparación con el resto de tratamiento disponible. Se comercializará con el nombre de Entresto²⁶.

CONCLUSIONES

Los péptidos natriuréticos tienen como función principal mantener la hemostasis del agua y del sodio y presentan un papel importante en el sistema cardiovascular por sus efectos diuréticos, natriuréticos y vasodilatadores

El ANP, BNP y sus fragmentos N-terminales son biomarcadores tanto en insuficiencia cardíaca aguda como crónica y sus niveles circulantes corresponden al grado de disfunción del ventrículo izquierdo, y proporcionan un valor pronóstico a largo plazo en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Debido a su acción vasodilatadora y antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se están diseñando nuevos fármacos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Actualmente han sido aprobados dos fármacos por la FDA como indicación para la insuficiencia cardíaca, Entresto® y Natrecor®.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ricardo jorge gelpi-martín donato. Péptidos natriuréticos. (ed.1) Fisiopatología cardiovascular: bases racionales para la terapéutica. Rosario: Corpus libros médicos y científicos; 2010. p. 237-243
2. G. Sánchez Sánchez, A. Cortés Bosch de Basea, P. Afonso Medina, S. Sánchez-Montes Moreno, M. Navarro Romero, J. A. Aguilar Doreste. Péptidos natriuréticos. Clínica y laboratorio. Rev. Química Clínica 2004;23(06):410-416
3. Castillo Chaves Gabriela, Cai Daniel, Solís Blanco Agustín. Implicaciones de los péptidos natriuréticos cardíacos en la insuficiencia cardíaca. Rev. costarric. cardiol [Internet]. 2003 Dec [Acceso 2017 May 04] ; 5(3): 39-50. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-41422003000300008&lng=en.
4. F. Rossi, et al., The pathophysiological role of natriuretic peptide-RAAS cross talk in heart failure, Int J Cardiol (2016); 226:121-125
5. Flórez, J y cols. Farmacología de la insuficiencia cardíaca I. Glucósidos digitálicos y otros ionotropos. (ed.6) Farmacología humana. Masson. Barcelona; 2014.p.
6. Javier Muñiz García, María G. Crespo Leiro y Alfonso Castro Beiras. Insuficiencia cardíaca en España. Epidemiología e importancia del grado de adecuación a las guías de práctica clínica. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6:2F-8F
7. Goodman, A; Goodman, L.S; Gilman, A. Farmacoterapia de la insuficiencia cardíaca congestiva (ed.12). Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGraw-Hill-interamericana. Madrid; 2010. p 790-
8. Luchner A, Burnett JC Jr, Jougasaki M, et al. "Evaluation of brain natriuretic peptide as marker of left ventricular dysfunction and hypertrophy in the population". *J Hypertens*. 2000;18(8):1121-28.
9. Ng LL, Geeranavar S, Jennings SC, et al. "Diagnosis of Heart failure using urinary natriuretic peptides". *Clin Sci* (London). 2004;106(2):129-33
10. Almenar Bonet L et al. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol Supl. 2006;6:15F-26F
11. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel AS. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from Lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Card* 2002; 39:202-9
12. De Lemos JA, Morrow DA. Brain Natriuretic Peptide Measurement in Acute Coronary Syndromes. Ready for clinical application. *Circulation* 2002;106:2868-70.
13. Berger R, Huelsman M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105:2392-7.
14. 1. Kerkelä et al. Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10): 1-14.

15. S.D. Anker et al. Ularitide for the treatment of acutendecompensated heart failure: from preclinical to clinical studies. *European Heart Journal* (2015) 36, 715–723
16. Carlson and Eckman. Review of Vasodilators in Acute Decompensated Heart Failure: The Old and the New. *Journal of Cardiac Failure* . 2013;19(7): 478-493.
17. Dr. Osiel Requejo Pino, Dr. Orlando Manuel Delgado González, Dra. Leticia Barrero González, Dr. José Mario Sánchez Miranda y Dr. Juan Carlos Cruz Padrino. Péptidos natriuréticos: ¿una nueva era en el manejo de la insuficiencia cardiaca?. *Rev Cub Med Int Emerg* 2008;7(3):1273-1287
18. Gustavo Francisco-Méndez. Nesiritida, un novedoso tratamiento para la insuficiencia cardiaca. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45 (3): 281-289
19. Publication Committee for the VMAC Investigators. Intravenous nesiritide vs. nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:1531-1540
20. S.Di Somma, L Magrini. Tratamiento en la insuficiencia catdiaca aguda. *Rev. Esp Cardiol*;68(8):706-713
21. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, Armstrong PW, Dickstein K, Hasselblad V, et al. Effect of nesiritide in patients with acute descompensated Heart failure. *N Engl J Med*. 2011;365:32-43
22. Tamargo J, et al. Bases y evidencias clínicas de los efectos de los nuevos tratamientos farmacológicos en la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004;57(5):447-64
23. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, Isaac D, Sestier F, Kerut EK, et al. Comparison of vasoepitidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000;356:615-20.
24. Packer M, Califf RM, Konstam MA, Krum H, McMurray JJ, Rouleau JL, et al. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* 2002;106:920-6.
25. Manzur y cols. Inhibición dual de la neprilisina y el receptor de angiotensina II: nueva estrategia prometedora en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Colomb* 2013;20(6):386-393
26. Elfarmaceuticoes. 1. Elfarmaceuticoes. [Online]. Available from: <http://elfarmaceutico.es/index.php/la-revista/secciones-de-la-revista-el-farmaceutico/item/7025-perspectivas-terapeuticas-en-insuficiencia-cardiaca> [Accessed 16 May 2017].
27. Dr, J. 1. Avancescardiologicosorg. [Online]. Available from: <http://avancescardiologicos.org/site/index.php/edicion/item/87-nuevos-rumbos-en-el-tratamiento-de-la-insuficiencia-cardiaca> [Accessed 16 May 2017].